

RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON UNO A TRES GANGLIOS POSITIVOS

Luisa Rafailovici

RESUMEN

El rol del tratamiento radiante en pacientes con cáncer de mama y 1 a 3 ganglios positivos, ha sido motivo de controversias. Esta publicación es una revisión acerca del tema. Datos actualizados de los estudios fase III del Danish Breast Cooperative Group, del British Columbia Randomized Trial, del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, así como numerosos trabajos publicados en los últimos años, revalorizan la radioterapia posoperatoria local/regional en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos que efectúan cirugía conservadora o mastectomía. Ello se debe a su impacto en el control local/regional, sobrevida por causa específica y sobrevida global.

Palabras clave

Radioterapia. Ganglios linfáticos positivos. Mastectomía. Cirugía conservadora.

SUMMARY

The importance of radiation therapy in patients with breast cancer with 1 to 3 positive nodes has been a controversial topic. This is a review with comments about the subject. Updated data from the Danish Breast Cooperative Group, from the British Columbia Randomized Trial, and the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, as well as other papers published during the last few years, give a new value to the role of post-operative loco-regional radiotherapy in patients with 1 to 3 positive nodes after conservative surgery or mastectomy. This is due to the impact of radiotherapy on loco-regional control, specific cause survival and global survival.

Key words

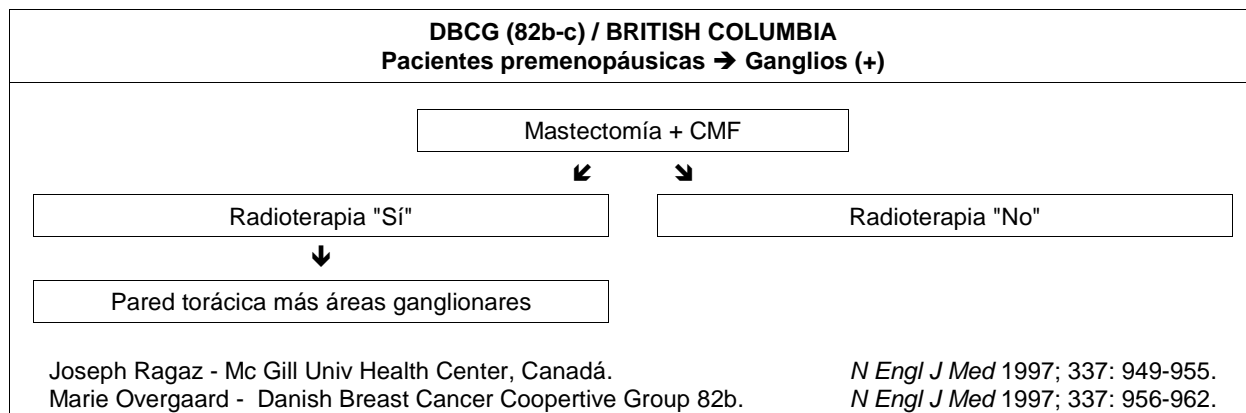
Radiotherapy. Positive nodes. Mastectomy. Conservative surgery.

El grueso de la información que nosotros tenemos acerca del rol del tratamiento radiante de las áreas ganglionares surge de publicaciones de radioterapia posmastectomía.

¿Qué sabemos del rol de la radioterapia posmastectomía?

En todos los ensayos clínicos de radioterapia posmastectomía, se observa una significativa re-

ducción de los índices de recurrencia local/regional (66-75%) en pacientes de riesgo que recibieron radioterapia posmastectomía versus pacientes que no se irradiaron. Pero el impacto de la reducción de las recurrencias locales/regionales en el riesgo de fallas a distancia, es decir de metástasis, y sobrevida, ha sido motivo de controversias. Ello se debe a que muchos de los datos pu-



Cuadro I

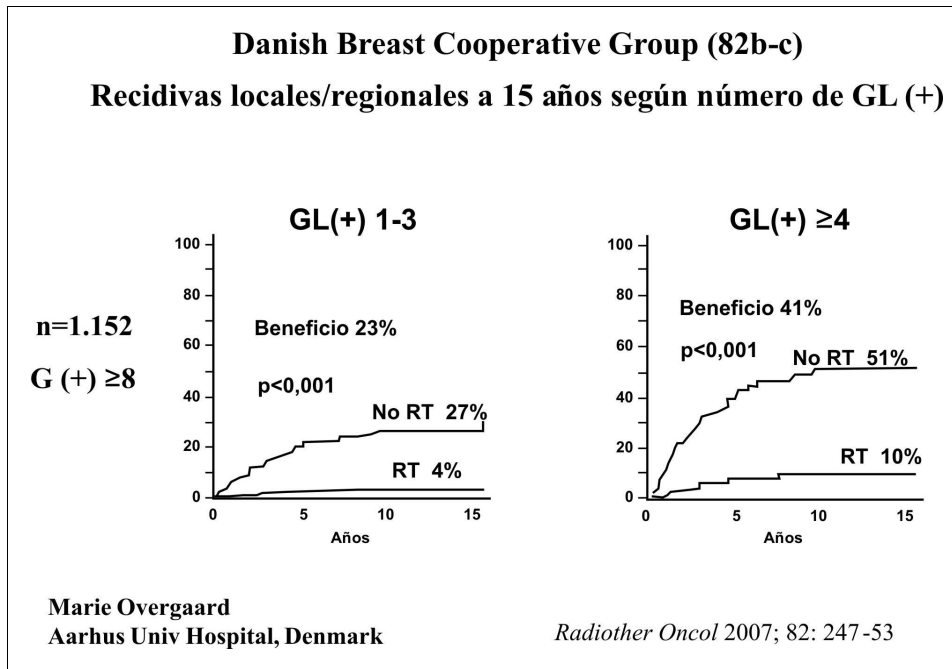
blicados en distintos artículos y metaanálisis, incluyen viejos protocolos, no selección de pacientes de alto riesgo de falla local/regional, altas dosis diarias, irradiación de gran volumen cardíaco, utilización de equipamiento y técnicas inadecuadas para los estándares actuales. Datos de estos protocolos desestiman el valor que las técnicas modernas de radioterapia tienen en la evolución de las pacientes.

El impacto del control local en el aumento de la sobrevida no fue validado hasta la publicación de dos estudios fase III en 1997.¹⁻³ El esquema de ambos estudios fue similar. Uno es un trabajo danés del Danish Breast Cooperative Group (82 b), que incluyó 1.708 pacientes, premenopáusicas, estadio II y III, con un seguimiento medio de 10 años. El segundo trabajo es del British Columbia Randomized Trial de Vancouver, Canadá, que incluyó 318 pacientes premenopáusicas, ganglios positivos, estadio II, con un seguimiento medio de 15 años. Ambos trabajos fase III fueron publicados en el mismo volumen del New England Journal of Medicine en el año 1997.

A los fines de ser claros conceptualmente, me pareció apropiado evaluarlos en conjunto. Ambos trabajos incluyeron pacientes premenopáusicas con ganglios positivos, es decir pacientes de alto riesgo de recurrencia local y a distancia. Todas las pacientes efectuaron mastectomía más

CMF, que era la quimioterapia de rutina cuando se iniciaron estos protocolos. Se *randomizaron* a radioterapia "sí" versus radioterapia "no" (Cuadro I). Todas las pacientes que recibieron radioterapia lo hicieron a nivel de los colgajos operatorios y todas las áreas ganglionares: 1) axila; 2) zona supra-/infraclavicular; y 3) cadena mamaria interna. ¿Qué mostraron estos dos estudios? Los dos llegaron a las mismas conclusiones. Con radioterapia mayor control local/regional, ya demostrado en trabajos anteriores, pero por primera vez estudios fase III muestran mayor sobrevida global y mayor sobrevida por causa específica; es decir, menos pacientes se morían por cáncer de mama cuando habían recibido radioterapia posmastectomía versus aquellas que no habían sido irradiadas. ¿A qué conclusión de fondo se llega? Enfermedad persistente posmastectomía, subclínica, residual, que nosotros no vemos, o recidiva local/regional pueden dar origen a metástasis a distancia. En la medida en que nosotros evitemos esto, podremos contribuir al aumento de la sobrevida. La radioterapia puede impactar en la sobrevida, en pacientes de alto riesgo, cuando el tratamiento sistémico es efectivo en eliminar enfermedad micrometastásica subclínica.

Si bien estos dos trabajos dieron vuelta el rol de la radioterapia en cáncer de mama, porque por primera vez se demostró el impacto del control local en la sobrevida, estos dos estudios tu-



Cuadro II

vieron algunas críticas: 1) el uso de CMF; y 2) el número medio de ganglios resecaados no fue muy grande. En el trabajo danés, el número medio de ganglios resecaados fue siete y en el canadiense once ganglios. Si estos dos ensayos no hubiesen presentado ciertos aspectos cuestionables, se hubiera llegado a la conclusión de que en posmastectomía con ganglios positivos, se debe indicar radioterapia de todas las áreas (colgajos operatorios y áreas ganglionares). En base a estos hechos, se organizaron reuniones de consenso de la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO) y de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) para consensuar acerca de las indicaciones de la radioterapia posmastectomía en la era actual de la oncología clínica y de los estándares actuales de la cirugía de la mama.^{4,5} Estas dos Sociedades concluyeron que: 1) RT axilar: con vaciamiento del 1^{er} y 2^{do} nivel axilar, la cirugía es un tratamiento suficiente; 2) RT fosa supra-/infraclavicular: existe suficiente evidencia para sugerir un campo supraclavicular en pacientes con 4 ganglios positivos o más; 3) RT colgajos

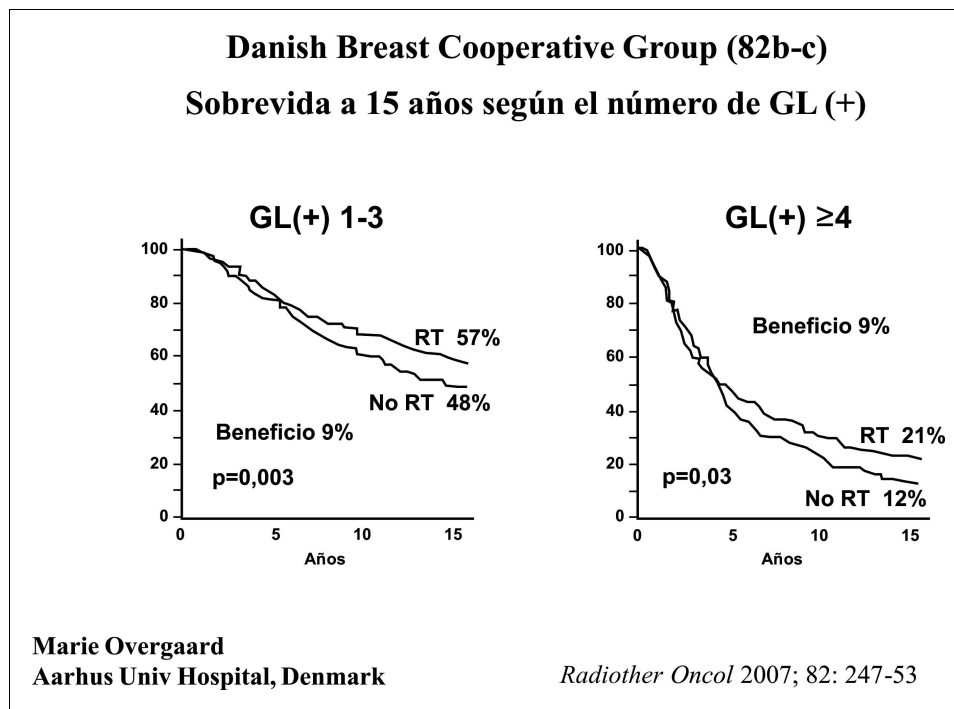
operatorios: en tumores grandes, T3, márgenes cercanos o positivos y 4 ganglios positivos o más.

Acerca de lo que no hubo consenso, es en las indicaciones de radioterapia a nivel de la cadena mamaria interna y en tumores T1 y T2 con 1-3 ganglios positivos. Acerca de este grupo de pacientes, el consenso manifestó que no había suficiente evidencia para hacer recomendaciones.

El *background* del no consenso de las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, fue el concepto general de que solamente pacientes con muy alto riesgo de recurrencia local/regional se benefician con radioterapia posoperatoria en términos de sobrevida. Es decir, más de 4 ganglios y/o localmente avanzados.

Yo creo que evaluar el rol de la radioterapia en cáncer de mama solamente desde el punto de vista de la sobrevida, sin tener en cuenta el terrible impacto de la recurrencia local/regional en la calidad de vida, es un concepto erróneo.

A partir de la publicación del trabajo danés y el de la British Columbia durante varios años no hubo congresos de oncología, radioterapia o



Cuadro III

mastología, donde no hubiera conferencias, simposios y mesas de discusión acerca del rol de la radioterapia posmastectomía. Simultáneamente fue surgiendo información en la literatura acerca de la identificación de factores de riesgo en subgrupos de pacientes con tumores T1 y T2 con 1 a 3 ganglios positivos que "sí" podrían beneficiarse con radioterapia local/regional, tanto en el control local/regional así como en la supervivencia.⁵⁻¹⁰ Globalmente, los factores de riesgo de recurrencia local/regional identificados para estas pacientes fueron: 1) márgenes positivos o cercanos; 2) menos de 10 ganglios estudiados (riesgo de subestadificación); 3) más del 25% de ganglios positivos; 4) pacientes jóvenes; 5) extensión extracapsular; 6) invasión linfovascular; 7) alto grado nuclear; 8) localización medial (varios trabajos muestran peor pronóstico con localización medial); 9) receptores negativos.

Hasta ahora todas las consideraciones fueron para pacientes con mastectomía.

Para pacientes con cirugía conservadora, el

rol de la irradiación ganglionar fue menos investigado. La literatura se ocupó más de la recurrencia en el volumen mamario, que de la recurrencia en las áreas ganglionares.

Sin embargo, recientemente fueron publicados numerosos trabajos que específicamente se refieren al rol de la radioterapia de las áreas ganglionares en el enfoque conservador.¹⁰⁻¹³

Durante un tiempo seguimos con preocupación las recomendaciones de los consensos, "no tenemos que irradiar pacientes con menos de 4 ganglios positivos" o con "tumores T1 T2"; pero ante una paciente, en el consultorio por ejemplo, de 35 años, con un tumor de 3 cm, invasión linfovascular y 2 ganglios positivos, uno pensaba, ¿ahora cómo me manejo? Afortunadamente en el año 2007 fue surgiendo importante información con respecto al tema de la radioterapia en pacientes con ganglios positivos.¹⁻³

El trabajo danés fue criticado por el bajo número de ganglios estudiados. En el año 2007 se publicó en la revista *Radiotherapy and Oncol-*

METAANÁLISIS DE PROTOCOLOS <i>RANDOMIZADOS</i> DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA	
EBCTCG * 2005/6 worldwide overview of individual patient data from each trial Update	
ASCO 2007 Sesión Educacional	<ul style="list-style-type: none"> • Timothy Whelan. Mc Master Univ., Ontario. • Sarah Darby. Oxford Univ., U. Kingdom . • Carolyn Taylor. Oxford Univ., U. Kingdom.

Cuadro IV

ogy,¹⁴ una actualización del estudio publicado en 1997 con un seguimiento medio de 15 años. Incluyeron 1.152 pacientes que habían tenido un vaciamiento axilar de 8 ganglios o más. Subdividieron a las pacientes para el análisis según el número de ganglios positivos (1-3 vs. 4 o más). Los resultados a 15 años fueron de beneficio en el control local y sobrevida en las pacientes irradiadas *versus* no irradiadas. El beneficio fue tanto para pacientes con N (+) 1-3, así como para N (+) 4 o más. Recidivas locales/regionales N (+) 1-3: RT 4% vs. no RT 27%; N (+) 4 o más: RT 10% vs. no RT 51%. El beneficio de sobrevida fue del 9% a 15 años. N (+) 1-3: RT 57% vs. no RT 48%; N (+) 4 o más: RT 21% vs. no RT 12%. Estas últimas pacientes tienen menor sobrevida porque son de mayor riesgo, pero el beneficio en la sobrevida fue en los dos grupos ganglionares de la misma magnitud (9%) (Cuadros II y III). La Dra. Marie Overgaard, quien lidera el protocolo danés, concluye su artículo diciendo que: "La radioterapia posmastectomía aumenta en forma significativa y sustancial el control local/regional y la sobrevida global, tanto en pacientes con G1 (+) 1-3, así como en G1 (+) 4 o más. En base a los resultados obtenidos se deben reconsiderar y modificar los estándares actuales de indicaciones de radioterapia posmastectomía.

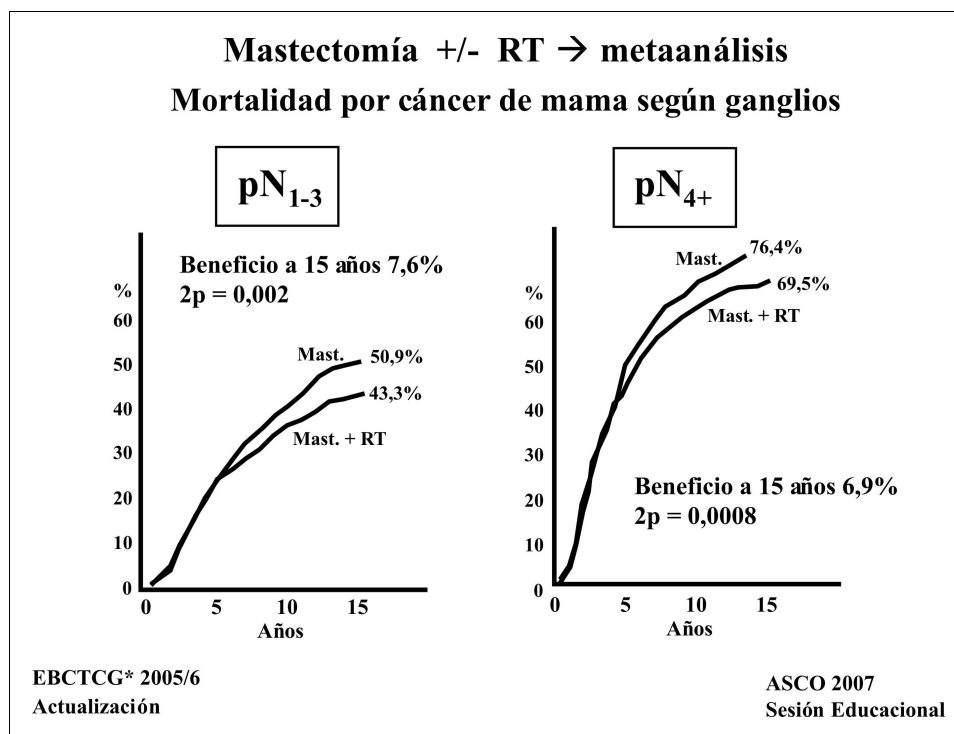
El trabajo de la British Columbia, de Vancouver, también actualizó sus datos a 20 años,¹⁵ "El beneficio de la RT posmastectomía en la sobrevida global y control local/regional, es de simi-

lar relativa magnitud para pacientes N (+) 1-3 y N (+) 4 o más."

Una ayuda al tema de las indicaciones de radioterapia en pacientes con 1-3 ganglios positivos, fue un *update* del Metaanálisis de Protocolos *Randomizados* de Radioterapia en Cáncer de Mama, que creo que ustedes deben conocer, que hace el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) cada 5 años y se publica en Lancet. En el ASTRO, Congreso de la Sociedad Americana de Radioterapia del 2006 y en el *meeting* de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, de 2007, se presentó una actualización aún no publicada del metaanálisis del 2005/6 (Cuadro IV).¹⁶ En el grupo de mastectomía con y sin radioterapia, dividieron a las pacientes según número de ganglios positivos: 1-3 vs. 4 o más. Con radioterapia hubo un mayor control local a 5 años, el cual se tradujo a 15 años en un mayor índice de sobrevida global y sobrevida por causa específica, para ambos grupos ganglionares (Cuadro V). Es probable que el beneficio en la sobrevida global se deba a la incorporación en el metaanálisis de los últimos años de protocolos más nuevos, más recientes, con mejores y más precisas técnicas de radioterapia; y como consecuencia de ello, hubo menor mortalidad por causas colaterales, como por ejemplo, menor mortalidad debido a toxicidad cardíaca.

En las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, el beneficio con radioterapia en la sobrevida por causa específica a 15 años fue del 7,6%.

Con cirugía conservadora con o sin radiote-



Cuadro V

RECURRENCIA LOCAL Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA Sugiere un efecto tiempo dependiente	
Cuatro (4) reducciones de la recurrencia local a 5 años se asocian con una (1) reducción de la mortalidad a 15 años	
Recurrencia local / Índice de mortalidad 4:1	
EBCTCG* 2005/6 Actualización	ASCO 2007 Sesión Educativa

Cuadro VI

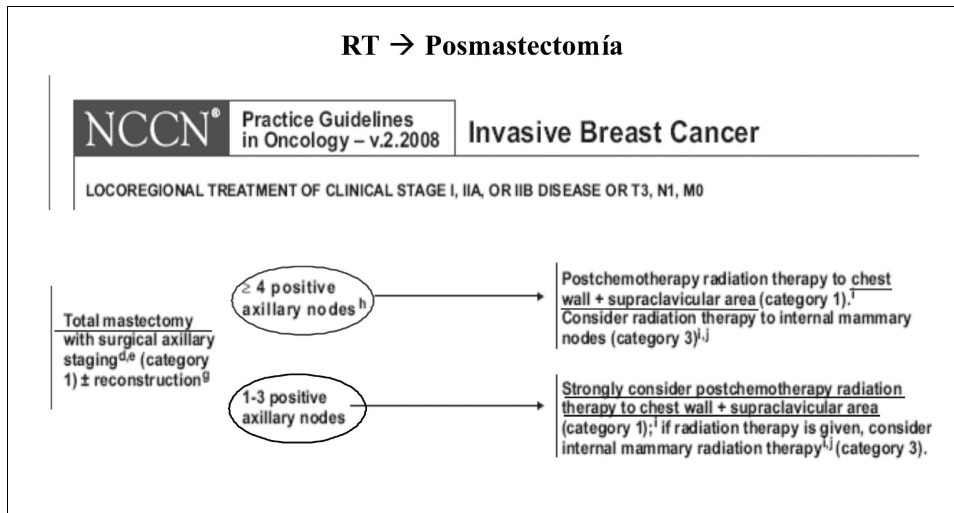
rapia, también hubo beneficio en el control local y en la sobrevida en las pacientes que se irradiaron, pero no las dividieron según número de ganglios.

Concluye este metaanálisis del EBCTCG, "Claro e importante efecto de la radioterapia posoperatoria en reducir la mortalidad por cáncer de mama y aumentar la sobrevida global, directamente relacionada con el impacto de la radiote-

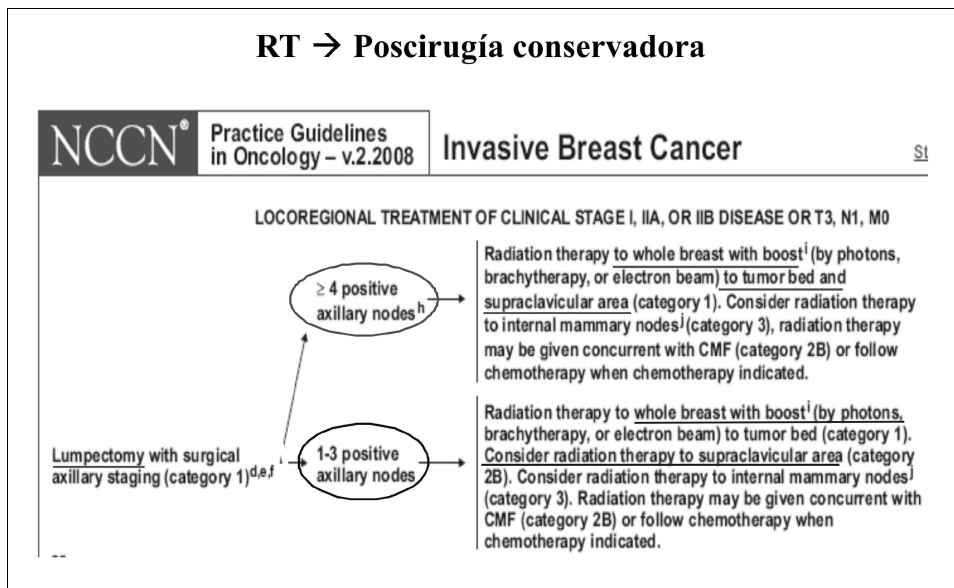
rapia en el control local".

Cuatro reducciones de la recurrencia local a 5 años se asocian con una reducción de la mortalidad a 15 años; es decir, un índice de 4 a 1 (Cuadro VI).

En las Guidelines del NCCN del 2008, y por primera vez, hacen referencia a las pacientes con 1 a 3 ganglios. En pacientes con mastectomía y 4 ganglios o más, aconsejan la irradiación de col-



Cuadro VII



Cuadro VIII

gajos y fosa supraclavicular; y en pacientes con 1-3 ganglios recomiendan considerar, fuertemente después de la cirugía y quimioterapia, la irradiación de la pared torácica y fosa supraclavicular (nivel 1 de evidencia) (Cuadro VII).

En ambos grupos ganglionares sugieren que si se decide irradiar, se debe considerar la irradiación de la cadena mamaria interna (nivel 3 de

evidencia).

Pacientes con cirugía conservadora y 4 ganglios o más, también sugieren irradiar además del volumen mamario, la fosa supraclavicular (nivel 1 de evidencia); y con 1 a 3 ganglios, dicen, por supuesto, irradiar el volumen mamario y considerar la fosa, pero en una categoría 2B (Cuadro VIII).

Yo pienso que eso es porque hay menos información con respecto a la irradiación de áreas ganglionares en el enfoque conservador. No entiendo muy bien por qué deberíamos tratar de forma diferente la FSC según el enfoque quirúrgico (mastectomía o cirugía conservadora).

CONCLUSIONES

- La actualización a 15 años del Danish Breast Cooperative Group 82b, fue publicada en *Radiotherapy and Oncology* 82 (2007). El editorial fue escrito por el Dr. Philip Poortmans (The Netherlands). Título del editorial: "Un brillante futuro para la radioterapia en cáncer de mama".¹⁷ Concluye su comentario con la siguiente frase: "Hay suficientes datos disponibles como para aconsejar radioterapia posmastectomía a todas las pacientes con ganglios positivos". Yo creo que no es para tanto, porque el número de ganglios positivos solamente, así a secas, es una forma muy cruda para definir la potencial indicación de radioterapia posmastectomía. Hay otros factores clínicos y patológicos que también debemos considerar.
- La falla local/regional tiene impacto en la sobrevida, eso lo tenemos que tener bien en claro.
- Minimizar el riesgo de recurrencia local debe ser un objetivo esencial en el enfoque curativo del cáncer de mama, donde la cirugía y la radioterapia juegan un rol primario.
- El beneficio alcanzado en la sobrevida con radioterapia en pacientes de riesgo es del 8% al 10%.
- El umbral específico de las recurrencias locales/regionales que necesita la adición de radioterapia, requiere una cuidadosa evaluación médica para cada paciente en forma individual. En nuestro grupo, al final del día, tenemos historias de pacientes a las que evaluamos a cada una en forma particular.

Si la situación lo requiere nos contactamos con el médico mastólogo, con el oncólogo clínico y muchas veces con el anatomopatólogo, para tomar una decisión en forma multidisciplinaria y tratar de equivocarnos lo menos posible.

- Para una paciente en particular, tratarla o no puede hacer la diferencia entre el fracaso y la curación.
- Si la decisión es irradiar, deben utilizarse técnicas modernas de radioterapia, para evitar toxicidad tardía y alcanzar los objetivos propuestos:
 - Simulación, planificación computarizada.
 - Acelerador lineal, electrones.
 - Radioterapia tridimensional conformada (3D).
 - Radioterapia con intensidad modulada (IMRT).
- La recurrencia local/regional afecta e impacta dramáticamente en la calidad de vida, además de un mayor índice de mortalidad *versus* pacientes sin recaídas.

REFERENCIAS

1. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
2. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
3. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-962.
4. Recht A, Edge SB, Solin LJ. American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the ASCO. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-89.
5. Harris JR, Halpin-Murphy P, Mac Neese M. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 989-90.

6. Katz A, Strom EA, Buchholz TA. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* Vol 18, 2000; 18(15): 2817-2827.
7. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A. Risk for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I Through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1205-1213.
8. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 336-44.
9. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1337-47.
10. Buchholz TA, Woodward WA, Duan Z, et al. Radiation use and long-term survival in breast cancer patients with T1, T2 primary tumors and one three positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1022-1027.
11. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(3): 734-744.
12. Truong PT, Jones SO, Kader HA. Patients with t1 to t2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 357-64.
13. Livi L, Paiar F, Saieva C. Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. *Radiother Oncol* 2007; 82: 287-93.
14. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBGC 82 bEtc randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-53.
15. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia Randomized Trial. *J Natl Cancer Ins* 2005; 97: 116-26.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of a difference in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-years survival: and overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
17. Poortmans P. A bright future for radiotherapy in breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 82: 243-46.